



دوز بالای بوپرنورفین در سمزدایی مواد افیونی در یک روز: کار آزمایشی بالینی

دکتر محسن حافظی*، دکتر سیدمحمد اسعدی**، دکتر عمران محمد رزاقی***، دکتر آذرخش مگری***

چکیده

هدف: هدف از این پژوهش بررسی کارایی تجویز یک روزه‌ی بوپرنورفین با دوز بالا در مقایسه با روش رایج آن بود.

روش: در یک بررسی دوسوکور ۴۰ بیمار با تشخیص وابستگی به مواد افیونی (برپایه‌ی معیارهای DSM-IV) بستری و به تصادف در دو گروه جای داده شدند. ۲۰ نفر ۱۲ میلی گرم بوپرنورفین را طی یک روز به صورت عضلانی و در دوزهای جداگانه دریافت کردند و ۲۰ نفر دیگر این دارو را طی پنج روز به میزان رایج دریافت نمودند. میزان موفقیت در سمزدایی، روزهای ماندن در درمان، شدت علائم ذهنی ترک، شدت علائم عینی ترک، میزان میل به مصرف مواد، میزان مصرف داروهای کمکی، عوارض جانبی، میزان مثبت شدن تست ادراری برای مواد افیونی و سطوح آنزیم‌های کبدی مورد ارزیابی قرار گرفتند. داده‌های پژوهش به کمک آزمون‌های آماری خی دو، t، من-ویتنی و فیشر تحلیل گردیدند.

یافته‌ها: دو گروه در بیشتر متغیرها تفاوت معنی‌داری نداشتند. تفاوت دیده شده تنها در زمان بروز بیشترین علائم ترک بود که در گروه درمان یک‌روزه در آغاز سمزدایی و در گروه درمان پنج‌روزه در پایان دوره بروز نمود.

نتیجه: می‌توان از دوز بالا و یک‌روزه‌ی بوپرنورفین برای کوتاه نمودن دوره‌ی سمزدایی بهره گرفت، گرچه بررسی‌هایی با حجم نمونه‌ی بیشتر لازم است. با این حال، مصرف بوپرنورفین تزریقی به دلیل احتمال سوءمصرف و عوارض جدی در کار بالینی روزمره پیشنهاد نمی‌شود.

:

* روانپزشک، بم، میدان امام خمینی، بیمارستان اعصاب و روان.
** روانپزشک، استادیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران. تهران، خیابان کارگر جنوبی، بیمارستان روزبه، گروه روان‌پزشکی، مرکز تحقیقات روانپزشکی و روانشناسی بالینی (نویسنده مسئول).
E-mail: Assadism@sina.tums.ac.ir
*** روانپزشک، استادیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران. تهران، خیابان کارگر جنوبی، بیمارستان روزبه، گروه روان‌پزشکی، مرکز تحقیقات اعتیاد.

وابستگی به مواد به عنوان یک اختلال روان پزشکی با ابعاد زیست‌شناختی، روان‌شناختی و اجتماعی یکی از مشکلات بزرگ کشور به‌شمار می‌رود. برپایه‌ی آمارهای رسمی در حال حاضر ۱۲۰۰۰۰۰ تا ۲۰۰۰۰۰۰ نفر معتاد در کشور وجود دارند که ۵٪ بزرگسالان کشور به‌شمار می‌روند، گرچه آمارهای غیر رسمی آن را تا ۴۰۰۰۰۰۰ نفر نیز برآورد می‌کنند (مکری، ۲۰۰۲). نخستین گام در درمان وابستگی به موادمخدر پشت‌سرگذاشتن دوره‌ی سم‌زدایی است که معمولاً بین ۵ تا ۱۰ روز به درازا می‌کشد. بسیاری از معتادان تنها به دلیل دشواری دوره‌ی سم‌زدایی در برنامه‌های ترک اعتیاد شرکت نمی‌کنند (ملکوتی، ۱۳۸۰). به همین دلیل از روش‌های گوناگونی برای کاستن علائم بیماری در این دوره بهره‌گرفته می‌شود که می‌توان به آگونیست‌های افیونی خالص، درمان‌های علامتی غیرافیونی، آنتاگونیست‌های افیونی، و داروهای آگونیست-آنتاگونیست اشاره نمود.

بوپرنورفین گونه‌ای آگونیست نسبی گیرنده‌های افیونی می‌باشد که در گیرنده‌های μ اثر آگونیستی با قدرت اتصال بالا و فعالیت درونی کم، و در گیرنده‌های κ و δ اثر آنتاگونیستی دارد. این ماده به دلیل فعالیت آگونیستی درونی پایین، گیرنده‌های μ را به‌طور نسبی فعال می‌سازد (تستتکه^۱، ۲۰۰۲). اثرات آگونیستی این ماده بر گیرنده‌های μ تمایل به مصرف هرویین را کاهش می‌دهد و از بروز علائم ترک موادمخدر در افراد وابسته به این ماده پیش‌گیری یا آن را کم می‌کند. با وجود این، از آن‌جا که فعالیت درونی آن در این گیرنده‌ها کم است، نسبت به آگونیست‌های کامل افیونی مانند هرویین، مورفین و متادون سرخوشی، سرکوب تنفسی و خواب‌آلودگی کمتری ایجاد می‌کند. والش^۲، پرستون^۳ و استیتزر^۴ (۱۹۹۴) نشان دادند که اثرات سرخوشی دهنده و سرکوب‌کننده‌ی تنفسی بوپرنورفین در دوزهای بالا بیشتر نمی‌شود و حتی گاهی کاهش می‌یابد. از سوی

دیگر، توانایی اتصال بالای بوپرنورفین به گیرنده‌های μ باعث می‌شود که جداسدن آن از گیرنده‌ها به آهستگی رخ دهد و از این رو در آزمایش‌های گوناگونی که روی موش‌ها و میمون‌ها انجام شده است تا ده روز پس از مصرف یک دوز بوپرنورفین اثرات رفتاری آن را در جانوران گزارش کرده‌اند (تستتکه، ۲۰۰۲). غلظت پلاسمایی بوپرنورفین در افرادی که ۳۲ میلی‌گرم زیرزبانی گرفته بودند پس از ۹۶ ساعت، برابر با غلظت پلاسمایی در افرادی بود که تحت درمان نگهدارنده با ۴-۲ میلی‌گرم بودند (والش و همکاران، ۱۹۹۴). یافته‌های بالا گویای آن است که می‌توان با تجویز دوز بالای بوپرنورفین بدون ایجاد خطر برای بیمار، ساعت‌ها و روزها از اثرات سودمند این دارو برخوردار شد. شو^۵، والش و استیتزر (۱۹۹۹) نشان دادند که با تجویز ۸ میلی‌گرم بوپرنورفین زیرزبانی به مدت ۵ روز، گیرنده‌های افیونی ممکن است تا ۷۲ ساعت و در مواردی تا ۱۲۰ ساعت پس از قطع دوز نگهدارنده نیز بسته باشند.

کوترز^۶ و رزنیک^۷ (۲۰۰۱ و ۲۰۰۲) با تکیه بر همین ویژگی‌های بوپرنورفین در دو بررسی، نخست به ۱۰ نفر و سپس به ۲۰ نفر معتاد وابسته به هرویین ۳۲ میلی‌گرم بوپرنورفین زیرزبانی تجویز نمودند و آنان را ۶ ساعت تحت نظر گرفتند. سپس هر روز بیماران را در درمانگاه سرپایی دیدند و دریافتند که در بررسی اول ۹ نفر و در بررسی دوم تمام ۲۰ نفر توانستند دوران سم‌زدایی را به آسانی پشت سر گذارند و پس از ۷ روز نالترکسون را به خوبی تحمل کنند.

بی‌گمان کوتاه‌کردن دوره‌ی سم‌زدایی برای بیماران مطلوب است و کاهش زمان بستری و هزینه‌های درمانی را در پی دارد. از این رو در سال‌های اخیر توجه ویژه‌ای به کوتاه‌نمودن طول دوره‌ی سم‌زدایی شده است (اوکانر^۸ و همکاران، ۱۹۹۷) و کوتاه‌نمودن

1- Tzschentke
3- Preston
5- Schuh
7- Reznik

2- Walsh
4- Stitzer
6- Kutz
8- O'Connor

دوره‌ی سم‌زدایی با بوپرنورفین نیز می‌تواند گام مهمی در ترک وابستگی به مواد افیونی باشد. با این وجود، تا کنون در هیچ پژوهش بالینی دوسوکور، تصادفی شده و دارای گروه گواه، کارآیی تجویز یک روزه‌ی دوز بالای بوپرنورفین با روش‌های رایج تجویز این دارو مقایسه نشده است. این پژوهش با هدف بررسی فرضیه‌ی کارآیی تجویز یک روزه‌ی بوپرنورفین با دوز بالا در کنترل نشانگان محرومیت از مواد افیونی انجام شده است.

آزمودنی‌های پژوهش ۴۰ نفر بیماران وابسته به مواد افیونی بودند که برای ترک این مواد و بستری شدن به درمانگاه ترک اعتیاد بیمارستان روزبه مراجعه نمودند. این افراد برپایه‌ی معیارهای چهارمین راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی (DSM-IV)^۱ وابسته به مواد افیونی تشخیص داده شده، دارای ۱۸ تا ۶۰ سال سن بوده، توانایی خواندن و نوشتن برای پرکردن پرسش‌نامه‌های طرح را داشته و با امضای فرم رضایت‌نامه برای شرکت در طرح اعلام آمادگی نموده‌اند. معیارهای خروج عبارت بودند از: باردار یا شیرده بودن زنان، وجود بیماری کبدی و کلیوی فعال، وجود اختلال پزشکی جدی (از جمله ایدز)، مصرف هم‌زمان سایر داروهای مهارکننده‌ی سامانه‌ی اعصاب مرکزی، وابستگی هم‌زمان به مواد دیگر، سابقه‌ی ابتلا به اختلال‌های پسیکوتیک، اختلال‌های خلقی، اختلال شخصیت مرزی یا ضد اجتماعی یا عقب‌ماندگی ذهنی. پیش از بستری شدن بیماران، مصاحبه‌ی روانپزشکی و معاینه‌ی بالینی انجام، و شرح‌حال پزشکی گرفته می‌شد. پس از بستری و پیش از درمان، برای بیماران آزمایش‌های مربوط به کارکرد کبدی و کلیوی، شمارش گلبول‌های خونی، هپاتیت و HIV انجام می‌شد. بیماران به تصادف در دو گروه جای می‌گرفتند. بیمار و درمانگر هیچ‌یک از روش تجویز آگاهی نداشتند. برای آغاز درمان بایستی دست کم ۶ ساعت از

آخرین مصرف ماده می‌گذشت و نمره‌ی ترک برپایه‌ی مقیاس ذهنی ترک مواد افیونی (SOWS)^۲ (هندلزمن^۳ و همکاران، ۱۹۸۷) بیش از ۱۰ می‌بود. در گروه اول (گروه درمان یک‌روزه) طی ۲۴ ساعت پس از بستری، مقدار ۱۲ میلی‌گرم بوپرنورفین در ۸ تزریق عضلانی تجویز می‌شد. گفتنی است، طبق منابع، فراهمی زیستی^۴ بوپرنورفین عضلانی تقریباً دو برابر بوپرنورفین به‌صورت قرص‌های زیرزبانی است (جاسینسکی^۵، فودالا^۶ و جانسون^۷، ۱۹۸۹). برپایه‌ی برخی بررسی‌های انجام شده، مانند کار کوتز و رزنیک (۲۰۰۱) که ۳۲ میلی‌گرم بوپرنورفین را به‌صورت قرص زیرزبانی به‌کار برده و والش و همکاران (۱۹۹۴) که بی‌خطر بودن ۳۲ میلی‌گرم بوپرنورفین زیر زبانی را نشان داده‌اند، به نظر می‌رسد بوپرنورفین عضلانی به میزان ۱۶ میلی‌گرم (نصف ۳۲ میلی‌گرم زیرزبانی) به‌خوبی توسط بیماران تحمل گردد. با این وجود، برای رعایت احتیاط و ایجاد حاشیه‌ی امنیت بیشتر، دوز کمتر از آن (۱۲ میلی‌گرم) برای سم‌زدایی انتخاب شد. در گروه دوم (گروه درمان پنج‌روزه) روش رایج سم‌زدایی با بوپرنورفین به‌صورت ۳ میلی‌گرم روز اول، ۳ میلی‌گرم روز دوم، ۲/۷ میلی‌گرم روز سوم، ۱/۲ میلی‌گرم روز چهارم، و ۰/۶ میلی‌گرم روز پنجم (روش پیشنهادی در راهنمای مصرف بوپرنورفین در استرالیا) (لینتزر^۸ و همکاران، ۲۰۰۱) به‌صورت تزریق عضلانی تجویز گردید. برای همانندشدن دفعات و حجم تزریق‌ها آب مقطر به‌عنوان دارونما به‌کار برده شد. به بیماران تا ۱۰۰ میلی‌گرم ایندومتاسین خوراکی در صورت درد، شبی ۱۰۰ میلی‌گرم ترازودون خوراکی در صورت بی‌خوابی، شبی ۲۰ میلی‌گرم دیازپام عضلانی در صورت تداوم بی‌خوابی، و روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم کلرپرومازین خوراکی در صورت بی‌قراری تجویز می‌گردید. در صورت بروز هر گونه عارضه‌ی جدی، بیمار از بررسی

1- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.)

2- Subjective Opioid Withdrawal Scale

3- Handelsman

4- bioavailability

5- Jasinski

6- Fudala

7- Johnson

8- Lintzeris

خارج و با درمان‌های رایج سم‌زدایی می‌شد. در روز دهم برای بیمار آزمایش نالوکسون (۰/۸ میلی‌گرم عضلانی) انجام می‌شد.

متغیرهای بررسی شده در این پژوهش برای مقایسه‌ی دو گروه عبارت بودند از: میزان موفقیت در سم‌زدایی، میزان باقی‌ماندن در درمان، شدت علائم ذهنی ترک، شدت علائم عینی ترک، میزان میل به مصرف مواد، میزان مصرف داروهای کمکی، میزان عوارض جانبی داروها، میزان مثبت شدن آزمایش ادراری برای مواد افیونی و سطوح آنزیم‌های کبدی. موفقیت‌آمیز بودن سم‌زدایی با تحمل آزمایش نالوکسون در روز دهم سنجیده شد. باقی‌ماندن در درمان با شمار روزهایی که بیمار در طرح پژوهشی باقی می‌ماند ارزیابی شد. بیماران در صورت بروز عوارض جانبی شدید یا تحمل نکردن علائم ترک یا درخواست خود بیمار از طرح کنار گذاشته می‌شدند. برای سنجش شدت علائم ذهنی ترک، SOWS به کار برده شد. این آزمون علائم زیر را ارزیابی می‌نماید: اضطراب، خمیازه، تعریق، آبریزش از چشم‌ها، آبریزش از بینی، اسهال، لرز، احساس گرما، احساس سرما، دردهای استخوانی - ماهیچه‌ای، بی‌قراری، تهوع، استفراغ، پرش عضلانی، دل‌پیچه و میل به مصرف مواد. در این مقیاس هر مورد از صفر تا چهار نمره می‌گیرد. این مقیاس توسط هندلزن و همکاران (۱۹۸۷) ساخته شده و روایی و پایایی آن مطلوب گزارش شده است. شدت علائم عینی به کمک مقیاس عینی ترک مواد (OOWS)^۱ سنجیده شد. این مقیاس شامل ۱۳ نشانه می‌باشد که عبارت‌اند از: خمیازه، آبریزش از بینی، راست شدن موها، تعریق، اشک‌ریزش، گشادشدن مردمک‌ها، لرزش دست‌ها، حملات گرم یا سرد شدن، بی‌قراری، استفراغ، تنش عضلانی، دل‌پیچه و اضطراب. در این مقیاس هر مورد به صورت مثبت و منفی نمره می‌گیرد. این مقیاس را نیز هندلزن و همکاران (۱۹۸۷) ساخته و دارای پایایی و روایی مطلوبی است. شدت میل به مصرف مواد به کمک مقیاس قیاسی دیداری (VAS)^۲ سنجیده شد (شانت‌فلد^۳، پاکیز^۴، اولیوتو^۵، زیدونیس^۶ و کاستن^۷،

۱۹۹۷). بیماران شدت میل به مواد افیونی را با علامت زدن روی یک خط ۱۰ سانتی‌متری تعیین کردند. این خط از صفر تا ده درجه‌بندی شده بود، یک انتهای خط به معنی "نبود میل به مواد" و انتهای دیگر آن "بیشترین شدت میل به مواد" تلقی می‌گردید. عوارض جانبی داروها نیز به کمک فهرستی که برپایه‌ی عوارض گزارش شده در منابع گوناگون تهیه شده بود، سنجیده شد. آزمایش ادراری برای مواد افیونی با روش کروماتوگرافی لایه‌ی نازک^۸ انجام شد. سطح آنزیم‌های کبدی با روش کلریمتریک^۹ اندازه‌گیری گردید. از روز اول تا روز دهم، بیمار روزانه ۳ بار در ساعت‌های ۹ صبح، ۲ عصر و ۷ عصر پرسش‌نامه‌های SOWS، عوارض جانبی و میل به مصرف را پر می‌کرد که ساعت ۹ صبح زیر نظر پزشک انجام می‌شد. پرسش‌نامه‌ی OOWS نیز هر روز ساعت ۹ صبح توسط پزشک پر می‌شد. در روزهای ۴، ۷ و ۱۰ سه بار آزمایش ادرار از نظر وجود مواد افیونی انجام می‌شد و در روز هشتم آزمایش‌های کبدی تکرار می‌گردید.

داده‌های پژوهش به کمک آزمون آماری خی‌دو، آزمون دقیق فیشر، آزمون t و آزمون من-ویتنی^{۱۰} تحلیل گردیدند. برای مقایسه‌ی اثر درمان در طول زمان، تحلیل واریانس اندازه‌های مکرر^{۱۱} (با اثر اصلی درمان، اثر اصلی زمان و تداخل عمل زمان با درمان) به کار برده شد. برای بررسی اثر مخدوش‌کننده‌ی نمرات پایه^{۱۲} و میزان مصرف داروهای کمکی، تحلیل کوواریانس^{۱۳} انجام شد. اندازه‌های آخرین مشاهده، جایگزین داده‌های ناموجود^{۱۴} گردید. مقایسه‌ی عوارض جانبی دو گروه به کمک آزمون من-ویتنی انجام شد.

- 1- Objective Opioid Withdrawal Scale
- 2- Visual Analogue Scale
- 3- Schottenfeld
- 4- Pakes
- 5- Oliveto
- 6- Ziedonis
- 7- Kosten
- 8- thin layer chromatography
- 9- colorimetric method
- 10- Mann-Whitney
- 11- repeated measures analysis of variance
- 12- baseline scores
- 13- Analysis of Covariance (ANCOVA)
- 14- missing data

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار، سن، مدت وابستگی، شمار دفعات ترک قبلی و میزان تحصیلات آزمودنی‌های پژوهش و سطح معنی‌داری

متغیر	گروه درمان یک‌روزه (n=۲۰)	گروه درمان پنج‌روزه (n=۲۰)	سطح معنی‌داری
	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	
سن	۳۲/۲۵ (۶/۲۳)	۳۰/۵۰ (۸/۹۲)	N.S.
مدت وابستگی (به سال)	۹/۷۰ (۴/۹۰)	۸/۰۲ (۶/۶۱)	N.S.
تعداد دفعات ترک قبلی	۲/۲۰ (۲/۲۴)	۲/۹۰ (۲/۶۹)	N.S.
میزان تحصیل (به سال)	۸/۶۵ (۳/۳۱)	۱۰/۲۵ (۲/۹۵)	N.S.

دو گروه از نظر میانگین کلی علائم ترک^۱ مقایسه شدند که این میانگین به صورت جمع نمرات SOWS تقسیم بر دفعات اندازه‌گیری تعریف شد (اوکانر و همکاران، ۱۹۹۷). این میانگین در گروه درمان یک‌روزه ۹/۰۲ (انحراف معیار ۶/۶۵) و در گروه درمان پنج‌روزه ۹/۳۵ (انحراف معیار ۵/۲۶) بود که تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. دو گروه از نظر میانگین بیشترین علائم ترک^۲ نیز مقایسه شدند. بیشترین علائم ترک در هر فرد به صورت بالاترین نمره‌ی SOWS که آن فرد در طی دوره‌ی سم‌زدایی به دست می‌آورد تعریف شد (اوکانر و همکاران، ۱۹۹۷). میانگین بیشترین علائم ترک در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. این میانگین در گروه درمان یک‌روزه ۲۱/۲۲ (انحراف معیار ۹/۹۶) و در گروه درمان پنج‌روزه ۲۴/۱۵ (انحراف معیار ۸/۱۴) بود. میانگین کلی علائم ترک در دو گروه برپایه‌ی OOWS نیز مقایسه شد که تفاوت معنی‌داری را نشان نداد.

تحلیل واریانس اندازه‌های مکرر نشان داد که نمره‌های بیماران در SOWS بامدادی که با نظر پزشک ثبت شده بود، در طول زمان تغییر معنی‌داری پیدا کرد ($F=5/38, p<0/001$)، اما اثر اصلی درمان معنی‌دار نبود. هم‌چنین، تداخل اثر زمان با درمان نیز معنی‌دار

دو گروه از نظر ویژگی‌های جمعیت شناختی و بالینی (جدول ۱ و ۲) و هم‌چنین از نظر میانگین روزهای باقی ماندن در درمان تفاوت معنی‌داری نداشتند. میانگین باقی ماندن در درمان در گروه درمان یک‌روزه ۹/۴۵ روز (انحراف معیار ۱/۸۷) و در گروه درمان پنج‌روزه ۹/۷۵ روز (انحراف معیار ۰/۹۱) بود. میزان موفقیت سم‌زدایی نیز در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. از هر گروه ۱۸ نفر دوره‌ی سم‌زدایی را با موفقیت به پایان رساندند. همه‌ی بیمارانی که به پایان دوره‌ی سم‌زدایی رسیدند (۳۶ نفر)، آزمایش نالوکسون را تحمل کردند. دو بیمار پیش از پایان دوره‌ی سم‌زدایی یک‌روزه به دلیل بروز دلیریوم (یک مورد) و تحمل نکردن علائم ترک (یک مورد)، و دو بیمار در گروه درمان پنج‌روزه به دلیل تحمل نکردن علائم ترک از برنامه‌ی پژوهش کنار گذاشته شدند.

جدول ۱- توزیع فراوانی مطلق و نسبی آزمودنی‌های پژوهش برحسب جنس، وضعیت تأهل و اشتغال نوع مصرف و روش مصرف مواد و سطح معنی‌داری

متغیر	گروه درمان یک‌روزه (n=۲۰)	گروه درمان پنج‌روزه (n=۲۰)	سطح معنی‌داری
	فراوانی (%)	فراوانی (%)	
جنس (مرد)	۱۹ (۹۵)	۲۰ (۱۰۰)	N.S.
تأهل (متأهل)	۱۳ (۶۵)	۹ (۴۵)	N.S.
اشتغال (شاغل)	۶ (۳۰)	۶ (۳۰)	N.S.
نوع مصرف مواد (تریاک)	۸ (۴۰)	۵ (۲۵)	N.S.
روش مصرف مواد (غیر تزریقی)	۹ (۴۵)	۱۰ (۵۰)	N.S.

1- mean overall withdrawal symptom score

2- mean peak withdrawal symptom score

بود ($F=2/61$, $p<0/05$). همان‌گونه که نمودار ۱ نشان می‌دهد، این وضعیت به این دلیل ایجاد شد که در نیمه‌ی اول درمان، میانگین نمرات SOWS بامدادی در گروه درمان یک‌روزه بیشتر بود، درحالی‌که این میانگین‌ها در نیمه‌ی دوم درمان در گروه درمان پنج‌روزه بیشتر بود. هر روز افزون بر SOWS بامدادی، بیمار دو بار دیگر (ظهر و شب) SOWS را بدون نظارت پزشک تعیین می‌کرد. بنابراین هر بیمار ۳ نمره‌ی SOWS در هر روز داشت. میانگین نمرات SOWS بیماران در هر روز نیز با تحلیل واریانس اندازه‌های مکرر بررسی شد. نتایج همانند SOWS بامدادی بود. اثر اصلی زمان و تداخل اثر زمان با درمان معنی‌دار بود (به ترتیب $F=3/15$, $p<0/05$ و $F=3/00$, $p<0/05$) اما اثر اصلی درمان معنی‌دار نبود.

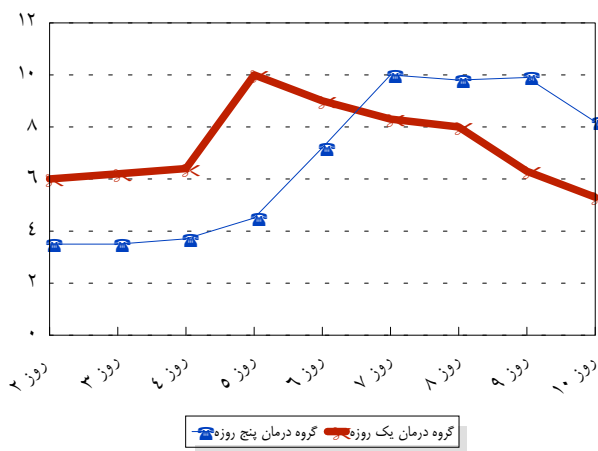
این نتایج با تحلیل کوواریانس و کنترل متغیرهای مخدوش‌کننده‌ی نمرات پایه و میزان مصرف داروهای کمکی نیز تکرار شد. تحلیل کوواریانس نشان داد که در SOWS بامدادی تداخل اثر زمان و درمان معنی‌دار می‌باشد ($F=2/71$, $p<0/01$) اما اثر اصلی درمان معنی‌دار نیست. تحلیل کوواریانس میانگین SOWS در هر روز نیز نشان داد که تداخل اثر زمان با درمان معنی‌دار است ($F=2/19$, $p<0/05$) ولی اثر اصلی درمان تفاوت معنی‌داری نشان نداد (نمودار ۱).

میانگین کلی میل به مصرف مواد به صورت مجموع نمرات VAS تقسیم بردفاعات اندازه‌گیری تعریف شد. در کل، این میانگین پایین بود و بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. این میانگین در گروه درمان یک‌روزه $1/00$ (انحراف معیار، $1/62$) و در گروه درمان پنج‌روزه $1/53$ (انحراف معیار $1/69$) بود. میزان مثبت شدن آزمایش پیشاب در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. میزان مصرف داروهای کمکی نیز بین دو گروه مقایسه شد. میزان مصرف ایندومتاسین ($p<0/05$) و ترازودون ($p<0/001$) در گروه درمان یک‌روزه به‌طور معنی‌داری بیشتر بود اما دو گروه از نظر میزان مصرف کلرپرومازین، هیوسین و دیازپام تفاوت معنی‌داری

نداشتند. از این رو، همان‌گونه که بیان شد، میزان مصرف داروهای کمکی به عنوان متغیر مخدوش‌کننده در تحلیل کوواریانس میانگین علایم ترک منظور گردید، گرچه تغییری در معنی‌داری یافته‌های به‌دست آمده از تحلیل واریانس پدید نیاورد.

مقایسه‌ی میزان عوارض جانبی در دو گروه به‌کمک آزمون من-ویتنی تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. هر یک از عوارض جانبی نیز جداگانه در دو گروه مقایسه شدند که در هیچ‌یک تفاوت معنی‌داری دیده نشد. میانگین میزان تغییر آنزیم‌های کبدی نسبت به مقادیر پایه محاسبه و در دو گروه مقایسه شد. گروه درمان پنج‌روزه نسبت به درمان یک‌روزه به‌طور معنی‌داری افزایش 1SGPT را نشان داد. 1SGPT در گروه درمان یک‌روزه به‌طور متوسط $2/47$ واحد در لیتر (انحراف معیار $24/34$) نسبت به مقادیر پایه کاهش نشان داد، در حالی‌که در گروه درمان پنج‌روزه به‌طور متوسط $17/44$ واحد در لیتر (انحراف معیار $22/10$) افزایش یافت ($U=92$, $p<0/05$ و $t=2/54$, $p<0/05$). تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر تغییر در سطح 2SGOT دیده نشد.

نمودار ۱- میانگین نمرات SOWS صبحگاهی در بیماران دو گروه در روزهای مختلف سم‌زدایی



1- serum glutamate pyruvate transaminase
2- serum glutamic-oxaloacetic transaminase

این بررسی نشان داد که تجویز دوز بالای بوپرنورفین برای یک روز می‌تواند به اندازه‌ی تجویز دوزهای کمتر از آن، طی چند روز موثر باشد. تفاوت تنها در زمان بروز بیشترین سطح علائم ترک بود که در گروه درمان یک‌روزه در آغاز دوره‌ی سم‌زدایی و در گروه درمان پنج‌روزه در پایان دوره ظاهر گردید. با این وجود بیشترین علائم ترک در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت و افراد هر دو گروه به یک نسبت سم‌زدایی را با موفقیت به پایان رساندند. از سوی دیگر روش پیشنهادی با عوارض جانبی بیشتری همراه نبود و حتی افزایش کمتری در یکی از آنزیم‌های کبدی (SGPT) نشان داد. این یافته‌های پژوهش با یافته‌های کوتز و رزنیک (۲۰۰۱ و ۲۰۰۲) هم‌سو است که در دو بررسی بالینی باز و بدون گروه گواه، موفقیت بالایی را در سم‌زدایی مواد افیونی با تجویز یکباره‌ی دوزبالای بوپرنورفین گزارش نمودند. از سوی دیگر، مقایسه‌ی یافته‌های بررسی حاضر با سایر بررسی‌ها که در زمینه‌ی سم‌زدایی مواد افیونی انجام شده‌اند نشان‌دهنده‌ی میزان بالای موفقیت سم‌زدایی در روش پیشنهادی است. برای نمونه در پژوهش اوکانر و همکاران (۱۹۹۷) موفقیت سم‌زدایی با کلونیدین ۶۵٪ و با بوپرنورفین ۸۱٪ گزارش شده است. چسکین^۱، فودالا و جانسون (۱۹۹۴) نیز یافته‌های مشابه را گزارش نموده‌اند. در این بررسی، ۸۳٪ بیماران با بوپرنورفین و ۶۲٪ بیماران با کلونیدین دوره‌ی سم‌زدایی را کامل نمودند. همان‌گونه که بیان شد در بررسی حاضر در هر دو گروه ۹۰٪ بیماران با موفقیت سم‌زدایی شدند.

یافته‌های بررسی حاضر را باید با توجه به محدودیت‌های آن تفسیر نمود. نخست آن‌که حجم نمونه کم است. از این رو شاید این بررسی در کشف تفاوت دو گروه در برخی متغیرها توان کافی نداشته باشد. دوم، بوپرنورفین در این بررسی به روش عضلانی تجویز شده است، در حالی که به‌طور متداول، قرص‌های زیربانی بوپرنورفین به کار برده می‌شود. از

آن‌جا که در نظام دارویی ایران این دارو تنها به‌شکل تزریقی در دسترس است، همین شکل دارو به کار برده شد. با این وجود، در بررسی‌های انجام شده در سایر کشورها نیز روش تزریقی به کار برده شده است (جانیری^۲، مانلی^۳، پرسیکو^۴، سرتی^۵ و تمپستا^۶، ۱۹۹۴). در این بررسی روش تزریقی با روش زیربانی برابر دانسته شده است و دوز تزریقی برپایه‌ی گزارش‌های پیشین که فراهمی زیستی قرص زیربانی را ۵۰٪ تزریقی آن برآورد نموده‌اند، محاسبه شده است (جاسینسکی و همکاران، ۱۹۸۹).

شاید بتوان گفت که بیماران تفاوت آب مقطر و بوپرنورفین را دریافته‌اند و این امر بر بروز شکایت‌های آنان تأثیر گذاشته باشد. بیماران در روش پیشنهادی، برخی داروهای کمکی را بیشتر به کار بردند که ممکن است تصور شود بهبود کاذب دستاوردهای گروه یادشده را در پی داشته است. با این وجود تحلیل کوواریانس و حذف اثرات این متغیر نیز تغییری در نتایج به وجود نیاورد.

پژوهش‌هایی با حجم نمونه‌ی بیشتر برای تأیید یافته‌های بررسی حاضر لازم است. به‌طور کلی بررسی حاضر این فرضیه را تقویت می‌کند که می‌توان دوز بالا و یک‌روزه‌ی بوپرنورفین را برای کوتاه نمودن دوره‌ی سم‌زدایی به کار برد، گرچه بررسی‌هایی با حجم نمونه‌ی بیشتر با شکل زیربانی لازم است. ضروری است بر مصرف شکل زیربانی بوپرنورفین تأکید شود زیرا فرم تزریقی آن ممکن است با عوارض شدیدی نظیر سرکوب تنفسی شدید و حتی مرگ به هنگام مصرف هم‌زمان با داروهای سرکوبگر تنفسی و حشیش همراه شود. افزون بر آن خطر سوءمصرف بوپرنورفین تزریقی نیز بسیار بالا است. از این رو در کار معمول بالینی کاربرد بوپرنورفین تزریقی برای سم‌زدایی پیشنهاد نمی‌شود (جانیری و همکاران، ۱۹۹۴).

1- Cheskin
3- Mannelli
5- Serretti

2- Janiri
4- Persico
6- Tempesta

- Mokri,A.(2002). Brief overview of the status of drug abuse in Iran. *Archives of Iranian Medicine*, 5, 184-190.
- O'Connor,P.G.,Carroll,K.M.,Shi,J.M.,Schottenfeld,R.S.,Kosten,T.R.,& Rounsaville,B.J. (1997). Three methods of opioid detoxification in a primary care setting. A randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 127, 526-530.
- Schottenfeld,R.S.,Pakes,J.R., Oliveto,A.,Ziedonis,D.,& Kosten,T.R.(1997). Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. *Archives of General Psychiatry*, 54, 713-720.
- Schuh,K.G.,Walsh,S.L.,& Stitzer, M.L.(1999). Onset, magnitude, and duration of opioid blockade produced by buprenorphine and naltrexone in humans. *Psychopharmacology*, 145, 162-174.
- Tzschentke,T.M.(2002). Behavioral pharmacology of buprenorphine, with a focus on preclinical models of reward and addiction.*Psychopharmacology*,161, 1-16.
- Walsh,S.L.,Preston,K.L.,& Stitzer,M.L.(1994). Clinical pharmacology of buprenorphine: Ceiling effects at high doses. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 55, 569-580.
- ملکوتی، سید کاظم (۱۳۸۰). *راهنمای کاربردی درمان سوء مصرف کنندگان مواد*. تهران: وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی.
- Cheskin,L.J.,Fudala,P.J.,& Johnson, R.E.(1994). A controlled comparison of buprenorphine and clonidine for acute detoxification from opioids. *Drug and Alcohol Dependence*, 36, 115-121.
- Handelsman,L.,Cochrane,K.J.,Aronson,M.J.,Ness,R.,Rubinstein,K.J.,& Kanof,P.D.(1987). Two new rating scales for opiate withdrawal. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 3, 293-308.
- Janiri,L.,Mannelli,P., Persico, A. M., Serretti,A.,& Tempesta,E.(1994).Opiate detoxification of methadone maintenance patients using lefetamine, clonidine and buprenorphine. *Drug and Alcohol Dependence*, 36, 139-145.
- Jasinski,D.R.,Fudala,P.J., & Johnson,R.E.(1989). Sublingual versus subcutaneous buprenorphine in opiate abuser. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 45, 513-519.
- Kutz,I.,& Reznik,V. (2001). Rapid heroin detoxification using a single high dose of buprenorphine. *Journal of Psychoactive Drugs*, 33, 191-193.
- Kutz,I.,& Reznik,V. (2002). Heroin detoxification with a single high dose of buprenorphine. *Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 39, 113-119.
- Lintzeris,N.,Clark,N.,Munhleisen,P.,Ritter,A.,Ali,R.,Bell,J.,Gowing,L.,Hawkin,L.,Henry Edwards,S.,Mattick,R.P.,Monheit,B.,Newton,I.,Quigley,A.,Whicker,S.,& White,J.(2001). *Clinical guidelines: Buprenorphine treatment of heroin dependence*.available on:www.dhs.vic.au/phd/buprenorphine.